

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control
- 研究開発課題名： (日本語) 中枢神経系原発悪性リンパ腫に対するテモゾロミドを用いた標準治療確立に関する研究
(英語) Establishment of a standard therapy for primary CNS lymphoma using temozolomide
- 研究開発担当者 (日本語) 埼玉医科大学 医学部教授 西川亮
所属 役職 氏名： (英語) Department of Medicine, Saitama Medical University, Professor, Ryo Nishikawa
- 実施期間： 平成26年5月1日 ～ 平成29年3月31日
- 分担研究 (日本語) 臨床試験事務局業務、適格例の登録、プロトコル治療、データ提出、追跡。
開発課題名： (英語) Registration office, and registration, protocol treatment, data acquisition, and follow-up of the clinical study.
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立癌研究センター中央病院脳脊髄腫瘍科
科長 成田善孝
所属 役職 氏名： (英語) National Cancer Center Central Hospital, Dept. of Neurosurgery and Neuro-Oncology, Chief, Yoshitaka Narita
- 分担研究 (日本語) 適格例の登録、プロトコル治療、データ提出、追跡、免疫組織化学的並びに分子生物学的解析
開発課題名： (英語) Registration, protocol treatment, data acquisition, and follow-up of the clinical study, and immunohistochemical and molecular biological analysis of the samples.

研究開発分担者 (日本語) 杏林大学脳神経外科 教授 永根基雄
所属 役職 氏名 : (英語) Kyorin University, Dept. of Neurosurgery, Professor, Motoo Nagane

分担研究 (日本語) 適格例の登録、プロトコール治療、データ提出、追跡、免疫組織化学的並びに分子生物学的解析
開発課題名 : (英語) Registration, protocol treatment, data acquisition, and follow-up of the clinical study, and immunohistochemical and molecular biological analysis of the samples.

研究開発分担者 (日本語) 熊本大学脳神経外科 講師 中村英夫
所属 役職 氏名 : (英語) Kumamoto University, Graduate School of Life Sciences, Dept. of Neurosurgery, Assistant professor, Hideo Nakamura

分担研究 (日本語) 適格例の登録、プロトコール治療、データ提出、追跡、免疫組織化学的並びに分子生物学的解析
開発課題名 : (英語) Registration, protocol treatment, data acquisition, and follow-up of the clinical study, and immunohistochemical and molecular biological analysis of the samples.

研究開発分担者 (日本語) 山形大学脳神経外科 教授 園田順彦
所属 役職 氏名 : (英語) Yamagata University, Dept. of Neurosurgery, Professor, Yukihiro Sonoda

分担研究 (日本語) 免疫組織学的並びに分子生物学的解析
開発課題名 : (英語) Immunohistochemical and molecular biological analysis of the samples.

研究開発分担者 (日本語) 山形大学腫瘍分子医科学 教授 北中千史
所属 役職 氏名 : (英語) Yamagata University, Dept. of Molecular Cancer Science, Professor, Chifumi Kitanaka

分担研究 (日本語) 適格例の登録、プロトコール治療、データ提出、追跡、免疫組織化学的並びに分子生物学的解析
開発課題名 : (英語) Registration, protocol treatment, data acquisition, and follow-up of the clinical study, and immunohistochemical and molecular biological analysis of the samples.

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学脳神経外科 講師 佐々木光
所属 役職 氏名 : (英語) Keio University School of Medicine, Dept. of Neurosurgery, Associate professor, Hikaru Sasaki

分担研究 (日本語) 適格例の登録、プロトコール治療、データ提出、追跡、免疫組織化学的並びに分子生物学的解析

開発課題名: (英語) Registration, protocol treatment, data acquisition, and follow-up of the clinical study, and immunohistochemical and molecular biological analysis of the samples.

研究開発分担者 (日本語) 神戸大学脳神経外科 教授 甲村英二

所属 役職 氏名: (英語) Kobe Graduate School of Medicine, Dept. of Neurosurgery, Professor, Eiji Kohmura

分担研究 (日本語) 適格例の登録、プロトコール治療、データ提出、追跡、免疫組織化学的並びに分子生物学的解析

開発課題名: (英語) Registration, protocol treatment, data acquisition, and follow-up of the clinical study, and immunohistochemical and molecular biological analysis of the samples.

研究開発分担者 (日本語) 大阪国際がんセンター脳神経外科 部長 木下学

所属 役職 氏名: (英語) Osaka International Cancer Institute, Dept. of Neurosurgery, Director, Manabu Kinoshita

分担研究 (日本語) 適格例の登録、プロトコール治療、データ提出、追跡、免疫組織化学的並びに分子生物学的解析

開発課題名: (英語) Registration, protocol treatment, data acquisition, and follow-up of the clinical study, and immunohistochemical and molecular biological analysis of the samples.

研究開発分担者 (日本語) 広島大学大学院医歯薬保健学研究科 脳神経外科学 教授 栗栖薫

所属 役職 氏名: (英語) Hiroshima University, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Dept. of Neurosurgery, Professor and Chair, Kaoru Kurisu

分担研究 (日本語) 適格例の登録、プロトコール治療、データ提出、追跡、免疫組織化学的並びに分子生物学的解析

開発課題名: (英語) Registration, protocol treatment, data acquisition, and follow-up of the clinical study, and immunohistochemical and molecular biological analysis of the samples.

研究開発分担者 (日本語) 名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科学教授 若林俊彦

所属 役職 氏名: (英語) Nagoya University, Graduate School of Medicine, Dept. of Neurosurgery, Professor and Chairman, Toshihiko Wakabayashi

分担研究 (日本語) 適格例の登録、プロトコル治療、データ提出、追跡
開発課題名: (英語) Registration, protocol treatment, data acquisition, and follow-up of
the clinical study.

II. 成果の概要 (総括研究報告)

極めて難治で予後不良である中枢神経系原発悪性リンパ腫の新規治療を開発するために、Japan Clinical Oncology Group (日本臨床腫瘍研究グループ) の脳腫瘍グループにおいて臨床試験を開始すべく研究班を組織した。「初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する照射前大量メトトレキサート療法+放射線治療と照射前大量メトトレキサート療法+テモゾロミド併用放射線治療+テモゾロミド維持療法とのランダム化比較試験」(JCOG1114)は、この疾患に対しては適応外であるテモゾロミドを用いる為に先進医療B制度に申請して行われた。先進医療会議においては2014年3月に承認を頂き、2014年9月に第一例の登録を行った。

しかしその後、先進医療Bの手続きの進捗はゆっくりで、3年が経過した2017年3月の時点でようやく研究班参加全施設の手続きが完遂した。従って症例登録にも支障が生じた。また、本臨床試験の対象疾患である初発中枢神経系原発悪性リンパ腫は高齢者に多い疾患である。従って当初から、症例集積を優先すれば適格基準に年齢上限は設けずPSのみで制限した方が望ましいとの考えもあった。しかし保険適応外の新規治療を検証する試験であるために、他の同様の試験のデザインも参考にして、安全性を担保するために年齢上限を70歳に規定せざるを得なかったという議論の経過があった。これも症例集積のペースが上がらない要因の1つとなった。2016年8月の時点で一次登録は30例で、目標全登録数130例の約25%、この時点での予定集積は約80例であるので予定集積数に対しては38%の登録に留まっていた。なお、これまでの試験経過においては、予想外の重篤な有害事象は発生しておらず、大きなプロトコル改訂も必要とはなっていない。臨床試験そのものは極めて順調に経過している。

そこで、2016年夏から以下の様な症例登録促進策を講じた。

(1) 各施設において診療した初発中枢神経系原発悪性リンパ腫全例を登録してもらい、登録に至らなかった症例については、その要因の分析と報告の作業を2016年始めから開始した。最も多い理由は上記のように年齢が71歳以上であることだが、数例の手続きミスを拾い上げることが出来れば5例/月のペースが確保出来そうなことが明らかとなった。引き続き全例登録を継続する。(2)2016年夏には全国の脳神経外科施設約1,300にレターを送付し、本疾患と考えられる症例については、手術前あるいは手術後にも本試験参加施設に転院させるなどを配慮して頂けるようお願いした。(3)全国の日本脳神経外科学会支部会においてビラの配布あるいは口演を行い、患者の紹介をお願いした。(4)JCOG悪性リンパ腫グループのメーリングリストをお願いして本試験について情報を流して頂いた。(5)悪性リンパ腫患者会にお願いして本試験の情報を掲示していただいた。これらの結果、2017年5月30日の時点で一次登録77例まで増加してきた。登録期間を1年延長するプロトコル改訂を準備中である。

The Brain Tumor Study Group of the Japan Clinical Oncology Group started a clinical trial, a phase 3 study of high-dose methotrexate and whole brain radiotherapy with or without concomitant and adjuvant temozolomide in patients with newly diagnosed primary Central Nervous System Lymphoma (JCOG1114). Since temozolomide is covered by Japanese insurance only for malignant gliomas but not for PCNSLs, the study subjects, this trial will be conducted with the donation from MSD complying with “Senshin-Iryo-B” by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare, that approved our study in March, 2014.

Because of several reasons, the registration speed had been rather slow: Main reason for this was the slow progress of approval of each institute by the “Senshin-Iryo-B” system. Secondly, as expected, about half of the patients are over 71 year old and not eligible to this study. At the timepoint of August 2016, about 2 year from the start of registration, there was only 30 cases registered. To accelerate the registration, we performed several steps such as (1)we sent out letters asking introduction of patients to about 1,300 neurosurgical hospitals all over Japan, (2)we asked all the attending institutes to list up all the patients of PCNSL with their reasons not been able to be registered, (3)we asked JCOG lymphoma group to introduce our study through their mailing list, and (4)we asked a patients society of lymphoma to introduce our study on their newspaper. 1 was effective temporarily, and 2 has been effective rather continuously. At the end of May, 2017, we have 77 cases registered. The number dramatically increased, but we still need to extend our study one year to register full number, and now preparing for an amendment.

研究開発代表者： 埼玉医科大学・医学部・西川亮 総括研究報告を参照。

付随研究：中枢神経系原発悪性リンパ腫の予後因子に関する検討

【背景】 中枢神経系悪性リンパ腫 (primary central nervous system lymphoma; PCNSL) は稀少腫瘍であるが、近年高齢者を中心に増加傾向を認め、現標準治療を行っても治療抵抗性や早期再発のため予後が不良とされている。

【目的】 今回、われわれは PCNSL の予後因子を検索するため、臨床的ならびに組織学的因子を用いて後方視的に解析を行った。

【対象・方法】 PCNSL と診断され、主として high-dose methotrexate (MTX) 療法および全脳照射を行った 41 症例 (男性 25 例、女性 16 例、平均年齢 62.8 歳) を対象にした。臨床的検討因子として性別、年齢、Karnofsky performance status (KPS)、病変部位 (深部病巣、脳弓前半部、中脳被蓋・上髄帆)、病変数、治療法を用い、組織学的検討因子として MTX 代謝関連因子 (dihydrofolate reductase; DHFR, multidrug resistance protein; MRP, lung resistance protein; LRP)、B 細胞 subtype 関連因子 (CD10, BCL6, MUM1, CD138, GCET1, FOXP1)、細胞周期関連因子 (Ki67, p27)、癌遺伝子 (*BCL2*, *cMYC*, *pSTAT3*)、薬剤耐性因子 (*O*⁶-methylguanine-DNA methyltransferase; MGMT, mismatch repair; MMR 蛋白) を免疫染色法で評価し、無増悪生存期間 (progression-free survival; PFS)、全生存期間 (overall survival; OS) を基に予後因子を検索した。さらに、標準治療薬である MTX の耐性因子について検討した。

【結果】 観察期間中央値は 23 ヶ月であった。単変量解析の結果、PFS の予後因子として脳弓前半部病

変 ($P=0.014$)、中脳被蓋・上髄帆病変 ($P=0.043$)、MLH1 ($P=0.024$)、MSH2 ($P=0.007$)、PMS2 ($P=0.034$) を認め、OS では脳弓前半部病変 ($P=0.000$)、中脳被蓋・上髄帆病変 ($P=0.013$)、cMYC ($P=0.046$)、MSH2 ($P=0.005$)、MSH6 ($P=0.047$)を認めた。また BCL6 発現は PFS、OS 延長傾向がみられた (各 $P=0.051$ 、 $P=0.055$)。多変量解析では、PFS の予後因子として病変数 ($P=0.018$)、中脳被蓋・上髄帆病変 ($P=0.024$)、地固め療法;high-dose cytarabine 療法 ($P=0.024$)、p27 発現 ($P=0.01$)、MSH 2 発現 ($P=0.023$)であった。OS では脳弓前半部病変 ($P=0.037$)、中脳被蓋・上髄帆病変 ($P=0.05$)、MSH 2 発現 ($P=0.037$)であった。また MTX の耐性因子として、PMS2 と FOXP1 の発現低下と有意な関係がみられた (各 $P=0.024$ 、 $P=0.024$)。

【結論】 BCL6 高発現は OS、PFS 延長に、p27 高発現は PFS 延長に、多発病変は PFS 短縮に、c MYC 高発現は OS 短縮に影響がみられた。今回初めて、脳弓前半部と中脳被蓋・上髄帆を含む症例では有意に OS、PFS が短く、MMR 蛋白発現を示す症例では有意に OS、PFS が延長することが示され、予後因子である可能性が示唆された。さらに、MTX 耐性因子として PMS2 を認め、MMR 蛋白の発現低下が MTX 薬剤耐性に影響すると考えられた。

We performed a retrospective analyses of clinical as well as histopathological factors to elucidate prognostic factors of the disease. 41 cases of PCNSLs were retrospectively analysed their clinical parameters such as age, sex, KPS, location, etc, and histopathological factors such as expression of DHFR, MRP, LRB, CD1-, CCL6, MUM1, CD138, GCET1, FOXP1, Ki67, p27, BCL2, cMYC, pSTST3, MGMT, MMR, etc. Multivariant analyses revealed tumor location, multiple tumors, and expression of MLH1, MSH2, PMS2, BCL6, and p27 are prognostic for PFS, and location, high-dose AraC, p27, MSH2, cMYC and BCL6 are prognostic for OS. Tumors in the anterior part of fornix, and tegmentum are worse in survival, and expression of MMR is positively related to long survival.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 3 件、国際誌 24 件)

1. Seino M, Okada M, Shibuya K, Seino S, Suzuki S, Ohta T, Kurachi H, Kitanaka C. Requirement of JNK Signaling for Self-renewal and Tumor-initiating Capacity of Ovarian Cancer Stem Cells. *Anticancer Res.* 2014 34(9):4723-4731.
2. Okada M, Shibuya K, Sato A, Seino S, Suzuki S, Seino M, Kitanaka C. Targeting the K-Ras – JNK axis eliminates cancer stem-like cells and prevents pancreatic tumor formation. *Oncotarget.* 2014 5(13):5100-5112.
3. Okada M, Sato A, Shibuya K, Watanabe E, Seino S, Suzuki S, Seino M, Narita Y, Shibui S, Kayama T, Kitanaka C. JNK contributes to temozolomide resistance of stem-like glioblastoma cells via regulation of MGMT expression. *Int J Oncol.* 2014 44(2):591-599.
4. Tomio R, Sasaki H, Hirose S, Shimizu T, Koda Y, Ohno M, Narita Y, Shibao S, Yoshida K: Intraparenchymal, primary central nervous system lymphoma of low-grade B cell malignancy: a case report with review of the literature on therapeutic consideration. *International Cancer Conference Journal* 4 (2):73-80, 2015 (June 21, 2014 Epub)

5. Sasaki H, Hirose Y, Yazaki T, Kitamura Y, Katayama M, Kimura T, Fujiwara H, Toda M, Ohira T, Yoshida K: Upfront chemotherapy and subsequent resection for molecularly defined gliomas. **Journal of Neuro-Oncology** 124 (1) (Aug):127-135, 2015. doi: 10.1007/s11060-015-1817-y
6. Makino K, Nakamura H, Hide T, Kuroda J, Yano S, Kuratsu J. Prognostic impact of completion of initial high-dose methotrexate therapy on primary central nervous system lymphoma: a single institution experience. *Int J Clin Oncol*. 2015, 20, 29-34.
7. Sakaki H, Okada M, Kuramoto K, Takeda H, Watarai H, Suzuki S, Seino S, Seino M, Ohta T, Nagase S, Kurachi H, Kitanaka C. GSKJ4, A Selective Jumonji H3K27 Demethylase Inhibitor, Effectively Targets Ovarian Cancer Stem Cells. **Anticancer Res**. 2015 35(12):6607-6614.
8. Seino M, Okada M, Shibuya K, Seino S, Suzuki S, Takeda H, Ohta T, Kurachi H, Kitanaka C. Differential contribution of ROS to resveratrol-induced cell death and loss of self-renewal capacity of ovarian cancer stem cells. **Anticancer Res**. 2015 35(1):85-96.
9. Shibuya K, Okada M, Suzuki S, Seino M, Seino S, Takeda H, Kitanaka C. Targeting the facilitative glucose transporter GLUT1 inhibits the self-renewal and tumor-initiating capacity of cancer stem cells. **Oncotarget**. 2015 6(2):651-661.
10. Suzuki S, Okada M, Shibuya K, Seino M, Sato A, Takeda H, Seino S, Yoshioka T, Kitanaka C. JNK suppression of chemotherapeutic agents-induced ROS confers chemoresistance on pancreatic cancer stem cells. **Oncotarget**. 2015 6(1):458-470.
11. Takashi Sasayama, Kazuhiro Tanaka, Katsu Mizukawa, Masamitsu Nishihara, and Eiji Kohmura, Cerebrospinal Fluid Interleukin-10 (IL-10) as a Diagnostic Marker in Primary Central Nervous System Lymphoma., Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL): Incidence, Management and Outcomes. Editor: Ryuya Yamanaka, NOVA SCIENCE PUBLISHERS, INC., 2016
12. Sasayama T, Tanaka K, Mizowaki T, Nagashima H, Nakamizo S, Tanaka H, Nishihara M, Mizukawa K, Hirose T, Itoh T, Kohmura E. Tumor-associated macrophages associate with cerebrospinal fluid interleukin-10 and survival in primary central nervous system lymphoma (PCNSL). **Brain Pathol**. 2016 Jul;26(4):479-87. doi: 10.1111/bpa.12318 (査読あり)
13. 篠山隆司、田中一寛、西原賢在、長嶋宏明、甲村英二、中枢神経悪性リンパ腫診断における髄液マーカーの有用性、**Neuro-Oncology の進歩** 2016、Vol.23-3, 9-15
14. Kitamura Y, Komori T, Shibuya M, Ohara K, Saito Y, Hayashi S, Sasaki A, Tomio R, Nakatsukasa M, Yoshida K, Sasaki H: Comprehensive genetic characterization of rosette-forming glioneuronal tumors: independent component analysis by tissue microdissection. **Brain Pathology**, 2016 Nov 28 [Epub]. doi: 10.1111/bpa.12468.
15. Okita Y, Narita Y, Miyakita Y, Miyahara R, Ohno M, Takahashi M, Nonaka M, Kanemura Y, Nakajima S, Fujinaka T. Health-related quality of life in outpatients with primary central nervous system lymphoma after radiotherapy and high-dose methotrexate chemotherapy. *Mol Clin Oncol*. 2016;5(3):179-85.
16. Kadota Y, Hirai T, Nakamura H, Makino K, Yano S, Nishimura S, Tateishi M, Azuma M, Kitajima M, Yamashita Y. Benefit of 3T Diffusion-weighted Imaging in Comparison to Contrast-enhanced MR Imaging for the Evaluation of Disseminated Lesions in Primary Malignant Brain Tumors. *Magn Reson Med Sci*. 2016 Oct 11.
17. Nakamura T, Tateishi K, Niwa T, Matsushita Y, Tamura K, Kinoshita M, Tanaka K, Fukushima S, Takami H, Arita H, Kubo A, Shuto T, Ohno M, Miyakita Y, Kocalkowski S, Sasayama T, Hashimoto N, Maehara T, Shibui S, Ushijima T, Kawahara N, Narita Y, Ichimura K. Recurrent mutations of CD79B and MYD88 are the

- hallmark of primary central nervous system lymphomas. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2016;42(3):279-90.
18. Fukumura K, Kawazu M, Kojima S, Ueno T, Sai E, Soda M, Ueda H, Yasuda T, Yamaguchi H, Lee J, Shishido-Hara Y, Sasaki A, Shirahata M, Mishima K, Ichimura K, Mukasa A, Narita Y, Saito N, Aburatani H, Nishikawa R, Nagane M, Mano H. Genomic characterization of primary central nervous system lymphoma. *Acta Neuropathol.* 131:865-875, 2016.
 19. Takeda H, Okada M, Suzuki S, Kuramoto K, Sakaki H, Watarai H, Sanomachi T, Seino S, Yoshioka T, Kitanaka C. Rho-Associated Protein Kinase (ROCK) Inhibitors Inhibit Survivin Expression and Sensitize Pancreatic Cancer Stem Cells to Gemcitabine. *Anticancer Res.* 2016 36(12):6311-6318.
 20. Suzuki S, Okada M, Kuramoto K, Takeda H, Sakaki H, Watarai H, Sanomachi T, Seino S, Yoshioka T, Kitanaka C. Aripiprazole, an Antipsychotic and Partial Dopamine Agonist, Inhibits Cancer Stem Cells and Reverses Chemoresistance. *Anticancer Res.* 2016 36(10):5153-5162.
 21. Watarai H, Okada M, Kuramoto K, Takeda H, Sakaki H, Suzuki S, Seino S, Oizumi H, Sadahiro M, Kitanaka C. Impact of H3K27 Demethylase Inhibitor GSKJ4 on NSCLC Cells alone and in Combination with Metformin. *Anticancer Res.* 2016 36(11):6083-6092.
 22. Okada M, Kuramoto K, Takeda H, Watarai H, Sakaki H, Seino S, Seino M, Suzuki S, Kitanaka C. The novel JNK inhibitor AS602801 inhibits cancer stem cells in vitro and in vivo. *Oncotarget.* 2016 7(19):27021-27032.
 23. Seino M, Okada M, Sakaki H, Takeda H, Watarai H, Suzuki S, Seino S, Kuramoto K, Ohta T, Nagase S, Kurachi H, Kitanaka C. Time-staggered inhibition of JNK effectively sensitizes chemoresistant ovarian cancer cells to cisplatin and paclitaxel. *Oncol Rep.* 2016 35(1):593-601.
 24. 中村英夫 脳腫瘍 update 中枢神経原発悪性リンパ腫 脳神経外科, 2016, 44, 605-611
 25. 永根基雄: 中枢神経系原発悪性リンパ腫. 脳腫瘍診療ガイドライン 2016 年版, 日本脳腫瘍学会 (編), 金原出版, 東京, Pp 97-128, 2016
 26. Nakamura T, Yamashita S, Fukumura K, Nakabayashi J, Tanaka K, Tamura K, Tateishi K, Kinoshita M, Fukushima S, Takami H, Fukuoka K, Yamazaki K, Matsushita Y, Ohno M, Miyakita Y, Shibui S, Kubo A, Shuto T, Kocialkowski S, Yamanaka S, Mukasa A, Sasayama T, Mishima K, Maehara T, Kawahara N, Nagane M, Narita Y, Mano H, Ushijima T, Ichimura K. Genome-wide DNA methylation profiling identifies primary central nervous system lymphoma as a distinct entity different from systemic diffuse large B-cell lymphoma. *Acta Neuropathol.* 2017;133(2):321-4.
 27. Kuramoto K, Suzuki S, Sakaki H, Takeda H, Sanomachi T, Seino S, Narita Y, Kayama T, Kitanaka C, Okada M. Licochalcone A specifically induces cell death in glioma stem cells via mitochondrial dysfunction. *FEBS Open Bio*, in press.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 臨床応用を目指したがん幹細胞研究. ランチョンセミナー口頭, 北中千史, 第 15 回日本分子脳神経外科学会 山形 (大手門パルズ), 2014 年 9 月 25 日, 国内
2. グリオーマ幹細胞. ランチョンセミナー口頭, 北中千史, 第 32 回日本脳腫瘍病理学会 徳島 (徳島県郷土文化会館), 2014 年 5 月 24 日, 国内

3. グリオーマ幹細胞. プレナリーセッション口頭, 北中千史, 第34回日本脳神経外科コンgres 総会 大阪 (大阪国際会議場), 2014年5月17日, 国内
4. グリオーマ、固形がん幹細胞を標的とする治療法開発を目指したがん幹細胞研究. シンポジウム口頭, 北中千史, 第74回日本癌学会学術総会 名古屋 (名古屋国際会議場), 2015年10月8日, 国内
5. CXCL13 and IL-10 in cerebrospinal fluid (CSF) as an important biomarker for primary central nervous system cell lymphoma (PCNSL), Takashi Sasayama, Kazuhiro Tanaka, Masamitsu Nishihara, Hiroaki Nagashima, Katsu Mizukawa¹, Junichi Sakata, Masahiro Maeyama, Eiji Kohmura, Annual Scientific Meeting of the Society for Neuro-Oncology, 2016/11/17-20, Arizona
6. CXCL13 in cerebrospinal fluid (CSF) as a biomarker for primary central nervous system lymphoma (PCNSL). Takashi Sasayama, Kazuhiro Tanaka, Masamitsu Nishihara, Takashi Mizowaki, Katsu Mizukawa, Hiroaki Nagashima, Junichi Sakata, Eiji Kohmura, Meeting of European Association of Neuro-Oncology, 2016/10/13-16, Germany
7. 髄液中 CXCL13、IL-10 による中枢神経原発悪性リンパ腫診断法—生検困難症例での有用性—, 篠山隆司、長嶋宏明、坂田純一、前山昌博、佐藤直子、田中一寛、西原賢在、甲村英二、日本脳神経外科学会 第75回学術総会、2016/9/29-10/2、国内
8. 次世代シーケンサーを用いた初発・再発時の遺伝子異常の検討、口頭、櫻田香。松田憲一朗、園田順彦、嘉山孝正、佐藤秀則、越智陽城、第34回日本脳腫瘍学会、2016/12/6、国内
9. 脳原発悪性リンパ腫の浸潤における EMT 関連転写因子 ZEB1 および Slug の関与の検討, ポスター, 牧野敬史, 中村英夫、篠島直樹、黒田順一郎、矢野茂敏, 第34回日本脳腫瘍学会, 2016/12/4-6, 国内
10. 中枢神経原発悪性リンパ腫における HD-MTX 治療反応性の予測因子の検討, 口演, 篠島直樹, 戸高航平, 牧野敬史, 中村英夫, 山田和慶, 矢野茂敏, 三上芳喜, 倉津純一, 第34回日本脳腫瘍病理学会, 2016/5/27-28, 国内
11. 脳原発悪性リンパ腫の浸潤における上皮-間葉転換関連転写因子 ZEB1 および Slug の発現解析, ポスター, 牧野敬史, 中村英夫、篠島直樹、黒田順一郎、倉津純一 第34回日本脳腫瘍病理学会, 2016/5/27-28, 国内
12. 口頭、宮北康二, 大野誠, 高橋雅道, 成田善孝. 中枢神経系原発悪性リンパ腫の治療成績と脳機能評価. 第15回日本脳腫瘍学会. 甲府市 2016. 国内
13. 永根基雄, 小林 啓一, 齊藤 邦昭, 李 政勲, 佐々木 重嘉, 久米 賢, 山岸 夢希, 清水 早紀, 鈴木 香, 塩川 芳昭. 初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する R-MPV-A 療法の予後因子および高次脳機能解析 (ポスター). 第34回日本脳腫瘍学会学術集会, 甲府市, 山梨県, 2016.12.4
14. 佐々木光、廣瀬雄一、北村洋平、田中佐衣子、金澤徳典、藤原広和、吉田一成: 神経膠腫に対する分子診断に基づく個別化治療 (シンポジウム). 第34回日本脳腫瘍病理学会. 平成28年5月27日、東京 (江東区)
15. Motoo Nagane, Keiichi Kobayashi, Kuniaki Saito, Nobuyoshi Sasaki, Satoshi Kume, Yuki Yamagishi, Saki Shimizu, Kaori Suzuki, Yoshiaki Shiokawa. Combined immunochemotherapy, R-MPV-A, with reduced or deferred radiotherapy for PCNSL improves survival with favorable performance and cognitive function (ポスター). 21th

Annual Meeting of the Society for Neuro-Oncology, Scottsdale, AZ, U.S.A. 2016.11.18

16. 永根基雄, 小林啓一, 齊藤邦昭, 佐々木重嘉, 久米賢, 山岸夢希, 清水早紀, 鈴木香, 塩川芳昭. 初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する減量または非照射 R-MPV-A 療法による生存予後および高次脳機能の改善 (シンポジウム) . 日本脳神経外科学会 第 75 回学術総会, 福岡市, 2016.9.29
17. グルコース代謝の抑制はがん幹細胞の幹細胞性維持および腫瘍創始能を抑制する. ワークショップ口頭, 岡田雅司, 北中千史, 第 59 回放射線影響学会 広島 (JMS アステールプラザ) , 2016 年 10 月 27 日, 国内
18. Nagane M, Fukumura K, Ueno T, Lee J, Shishido-Hara Y, Mishima K, Ichimura K, Mukasa A, Narita Y, Aburatani H, Nishikawa R, Mano H. Genomic characterization of primary central nervous system lymphoma reveals predominant nonsynonymous somatic mutations of MYD88 and PIM1 genes (口演) . 21th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy, Okinawa, Japan, 2016.4.13

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

(4) 特許出願
該当なし